

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):.

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



⑬ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 33 333 A 1**

⑤① Int. Cl.⁵:
C 07 C 239/20

②① Aktenzeichen: P 42 33 333.4
②② Anmeldetag: 5. 10. 92
②③ Offenlegungstag: 7. 4. 94

DE 42 33 333 A 1

⑦① Anmelder:
BASF AG, 67083 Ludwigshafen, DE

⑦② Erfinder:
Klein, Ulrich, Dr., 6703 Limburgerhof, DE;
Buschmann, Ernst, Dr., 6700 Ludwigshafen, DE; Keil,
Michael, Dr., 6713 Freinsheim, DE; Goetz, Norbert,
Dr., 6520 Worms, DE; Hartmann, Horst, Dr., 6737
Böhl-Iggelheim, DE

⑤④ Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen

⑤⑦ Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen durch Hydrolyse von Acetonoximethern mit Säure in Gegenwart eines Zusatzstoffes und Abdestillieren von Aceton und Wasser mit Hilfe des Zusatzstoffes.

DE 42 33 333 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen der allgemeinen Formel 1



in der R Alkyl mit 1 bis zu 5 C-Atomen insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 2-Ethylpropyl bedeutet.

O-substituierte Hydroxylamine sind bekannt. Sie sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung von Pflanzenschutzmitteln, Arzneimitteln oder Feinchemikalien.

Aus der Literatur sind Methoden zur Synthese von O-substituierten Hydroxylaminen bekannt. In Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 10,1, S. 1186 wird ein Überblick über diese Methoden gegeben.

O-substituierte Hydroxylamine lassen sich durch Hydrolyse von O-substituierten Benzaldehydoximen (Petracek, et. al, Ber. dtsh. Chem. Ges. 16, 823 (1883)), O-substituierten Hydroximsäurealkylestern (Werner et. al, Ber. dtsh. Chem. Ges. 26, 1567 (1893), Ber. dtsh. Chem. Ges. 27, 3350 (1894), US 4965390), O-substituierten Benzophenoximen (Semper et. al, Ber. dtsh. Chem. Ges. 51, 928 (1918)), O-substituierten Hydroxamsäuren (EP 306 936), US 5 008 455) und O-substituierten N-Hydroxyurethanen (Winternitz et. al, Bull. Soc. chem. Fr. [5], 1958, 664, DE 32 45 503) mit Mineralsäure herstellen.

Eine weitere Methode stellt die Umsetzung von Hydroxylamin-O-sulfonsäure mit Alkoholen dar (EP 341 693).

Alle diese Methoden sind für die großtechnische Anwendung nicht geeignet, weil die Ausbeuten niedrig sind und die Hydrolysen bei hohen Temperaturen durchgeführt werden müssen, was bei den eingesetzten und entstehenden Verbindungen sicherheitstechnisch bedenklich ist, weil diese labile und energiereiche N—O-Bindungen enthalten, die sich heftig zersetzen können.

Die für die Herstellung nach den beschriebenen Verfahren benötigten Vorprodukte müssen vielfach aufwendig hergestellt werden und sind oft mit N-substituierten Produkten verunreinigt. Dies führt bei der Hydrolyse zu Gemischen von N- und O-monosubstituierten und N—O-disubstituierten Hydroxylaminen.

Ein wirtschaftliches und sicherheitstechnisch etwas besser zu beherrschendes Verfahren für die großtechnische Herstellung von O-substituierten Hydroxylaminen ist deshalb die bekannte Hydrolyse von O-substituierten Acetonoximen.

Die als Vorstufen benötigten Acetonoximether lassen sich in guten Ausbeuten ohne Verunreinigung durch N-alkylierte Produkte herstellen. Die Acetonoximderivate sind ziemlich stabil.

Acetonoximether lassen sich mit Salzsäure durch Erhitzen unter Rückfluß hydrolysieren. So stellen Bernhard et. al. (Liebigs Am. Chem. 257, 203 (1890)) Benzylloxamin-Hydrochlorid mit 50% Ausbeute her. Borek et. al. (J. Am. Chem. Soc. 58, 2020 (1936)) synthetisieren Carboxymethylenoxamin-Hydrochlorid in 50% Ausbeute und Holland et. al. (J. Chem. Soc. 1948, 182) erhalten Diethylaminoethylenoxamin nach dieser Methode. Eine Ausbeute des isolierten Produkts wird nicht angegeben. Mit 47% Ausbeute stellen Brossi et. al. (Heterocycles 20, 839 (1983)) 3'-(2,4,5-Trichlorphenoxy)propy-

loxyamin-Hydrochlorid durch Hydrolyse in ethanolischer Salzsäure her. Bei den bekannten Verfahren fallen die End-Produkte in unsauberem Zustand an und müssen durch Umkristallisation gereinigt werden. Die Ausbeuten sind für eine industrielle Anwendung zu niedrig.

Die Hydrolyse von Acetonoximethern zu O-substituierten Hydroxylaminen und Aceton stellt eine Gleichgewichtsreaktion dar, deren Gleichgewicht auf der Seite der Oximether liegt.

Eine Gleichgewichtsverschiebung zu den gewünschten O-substituierten Hydroxylaminen kann in üblicher Weise durch Entfernen eines der in der Mischung im Gleichgewicht vorhandenen Produkte aus dieser Mischung bewerkstelligt werden. Ökonomisch vorzuziehen ist das Abdestillieren von Aceton aus der Mischung.

So wird z. B. in Org. Synth., Coll. Vol. 3, S. 172 die Hydrolyse von Acetonoxim-O-(Carboxymethylen)ether mit wäßriger Salzsäure unter gleichzeitigem Abdestillieren von Aceton beschrieben. Das Verfahren ergibt nur 66 — 72% Ausbeute und läßt sich nicht auf die Herstellung der erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen übertragen.

Hydrolysiert man nämlich Acetonoximether, die Substituenten mit niedrigerem Molekulargewicht tragen, mit wäßrigen Mineralsäuren und verschiebt das Gleichgewicht durch Abdestillieren von Aceton, so destilliert gleichzeitig mit dem Aceton auch der Acetonoximether über.

Man muß daher einen großen Überschuß an Acetonoximether für die Umsetzung verwenden. Tritt während der Destillation eine Zersetzung des Hydroxylaminsalzes auf, dann findet sich im Rückstand der Destillation ein Ammoniumsalz z. B. Ammoniumchlorid.

In DE 36 31 071 wird ein Verfahren zur Hydrolyse von Acetonoximethern mit Salzsäure beschrieben, das auch für Acetonoximether, die Substituenten mit einem niedrigeren Molekulargewicht besitzen, geeignet ist. Hierzu ist jedoch eine komplizierte Spezialapparatur erforderlich. Die Reaktionstemperatur von 70—140°C ist sicherheitstechnisch bedenklich, weil sie in der Nähe der Zersetzungstemperatur der O-substituierten Hydroxylamine liegt, die etwa 140°C beträgt.

Es besteht daher Bedarf an einem diskontinuierlichen Verfahren, das in einer Standard-Apparatur durchgeführt werden kann und das für Acetonoximether, die Substituenten mit einem niedrigen Molekulargewicht tragen, geeignet ist.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß es durch Zusatz von unter den Reaktionsbedingungen inerten Stoffen gelingt, das bei der Umsetzung entstehende Aceton aus dem Reaktionsgemisch abdestillieren, ohne zusammen mit dem Aceton auch den Acetonoximether abdestillieren.

Solche inerten Zusatzstoffe sind beispielsweise aliphatische C₅—C₁₂-Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Isopentan, Isohexan, Isoheptan, cycloaliphatische C₅—C₁₂-Kohlenwasserstoffe, wie Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Alkylbenzol, z. B. Toluol, Benzol, O-, m- und p-Xylol, Halogenbenzol, wie Chlorbenzol, O-, m- und p-Dichlorbenzol, Alkoxybenzol, Petrolether, Ligroin, cyclische Ether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran. Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Acetonoximether, die Substituenten mit einem niedrigen Molekulargewicht besitzen, nicht aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, sondern man destilliert eine Mischung von Aceton, Zusatzstoff, evtl. Säure und Wasser ab.

Daher ist es jetzt möglich, die Hydrolyse von Acetonoximether ohne Verlust an Acetonoximether durchzuführen. Dies erbringt eine wesentlich höhere Ausbeute und Reinheit der Endprodukte.

Die übliche Vorgehensweise sieht wie folgt aus: Man legt den Acetonoximether, einen Überschuß an wäßriger Mineralsäure und den inerten Zusatzstoff vor, destilliert anschließend ein Gemisch aus Aceton, inertem Zusatzstoff, evtl. Säure und Wasser so lange ab, bis kein Aceton mehr überdestilliert und isoliert das O-substituierte Hydroxylamin als Salz oder gegebenenfalls als freie Base. Eine Reinigung, z. B. durch Umkristallisation ist nicht mehr erforderlich.

Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen zwischen 0 und 100°C, bevorzugt zwischen 40 und 80°C. Das erfindungsgemäße Verfahren ist sicherheitstechnisch unbedenklich, weil ein ausreichender Temperatur-Abstand zu den Zersetzungstemperaturen der O-substituierten Hydroxylamine eingehalten wird.

Die Mineralsäuren, z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure werden im allgemeinen mindestens in molaren Mengen eingesetzt. Üblicherweise verwendet man sie in einem Überschuß von 10 bis 500%, vorzugsweise in einem Überschuß von 30 bis 100%, bezogen auf den Acetonoximether.

Der Reaktionspartner Wasser wird im allgemeinen in einem bis zu 100fachen molaren Überschuß bezogen auf den Acetonoximether eingesetzt, da er auch als Lösungsmittel wichtig ist. Üblicherweise verwendet man einen 5–100fachen molaren Überschuß bezogen auf den Acetonoximether, bevorzugt einen 5–10fachen molaren Überschuß.

Die O-substituierten Hydroxylamine können in Form ihrer Salze oder nach Zusatz von Alkalien als freie Basen isoliert werden.

Will man die Salze isolieren, so entfernt man beispielsweise das überschüssige Wasser durch azeotropes Abdestillieren mit Hilfe des inerten Zusatzstoffes. Man erhält dann eine Suspension des Salzes in dem inerten Zusatzstoff und kann das Salz durch Filtration aus der Suspension abtrennen.

Will man die O-substituierten Hydroxylamine als freie Base isolieren, so stellt man nach beendeter Reaktion einen pH-Wert von etwa 10 ein und isoliert die flüchtigen O-substituierten Hydroxylamine durch Destillation. Schwerflüchtige O-substituierte Hydroxylamine isoliert man durch Extraktion und anschließendes Eindampfen des Extraktes unter vermindertem Druck.

Unter technischen Gesichtspunkten, z. B. zur Erhöhung der Raum/Zeit-Ausbeute, kann es zweckmäßig sein, daß man die Reaktion abbricht, bevor ein vollständiger Umsatz erreicht wurde. In diesem Fall empfiehlt es sich, die Verfahrens-Variante mit der Isolierung der O-substituierten Hydroxylammoniumsalze anstelle der Hydroxylamine durchzuführen, weil sich dann der unumgesetzte Acetonoximether nach der Abtrennung des Hydroxylammoniumsalzes im Filtrat zusammen mit dem inerten Zusatzstoff befindet. Das Filtrat kann für die nächste Umsetzung wiederverwendet werden.

Vorschrift 1

O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid, Hydrolyse ohne Zusatzstoff (nicht erfindungsgemäß)

174 g (2 Mol) Acetonoxim-O-methylether und 296 g (3 Mol) konzentrierte Salzsäure werden in einem Kolben auf 100°C erhitzt. Über eine Kolonne mit 30 cm

Länge und 2,5 cm Durchmesser, die mit 5 mm Glasringen gefüllt ist, destilliert man bei einem Rücklauf zu Ablauf-Verhältnis von 6:1 solange bis kein Aceton mehr abdestilliert.

Die Kolbeninnentemperatur liegt zwischen 100 und 110°C. Insgesamt destilliert man 132 g einer Mischung aus 66,4% Aceton, 14% Wasser und 14,8% Acetonoxim-O-methylether ab. Es gelangen 15% des eingesetzten Acetonoxim-O-methylethers in das Destillat. Anschließend wird der Kolbeninhalt durch Eindampfen unter vermindertem Druck zur Trockene gebracht. Ausbeute: 57%, 112 g 85%iges Produkt, Laut ¹H-NMR-Spektrum enthält das Produkt 15% Ammoniumchlorid. Schmelzpunkt 116–120°C

Vorschrift 2

O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid, Hydrolyse ohne Zusatzstoff (nicht erfindungsgemäß)

Die Synthese wird wie in Vorschrift 1 beschrieben durchgeführt, jedoch destilliert man im Vakuum von 250–150 mbar, so daß die Kolbeninnentemperatur bei 75°C liegt. In das Destillat gelangen 30% des eingesetzten Acetonoxim-O-methylethers. Ausbeute: 70%, 119 g. Laut ¹H-NMR-Spektrum enthält das Produkt kein Ammoniumchlorid. Schmelzpunkt: 149–151°C.

Beispiel 1

Herstellung von O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid, Hydrolyse mit Zusatzstoff (erfindungsgemäß)

750 ml Cyclohexan, 174 g (2 Mol) Acetonoxim-O-methylether, 296 g (3 Mol) konzentrierte Salzsäure werden auf 75°C erhitzt. Unter den in Beispiel 1 beschriebenen Destillationsbedingungen destilliert man bei einer Kolbeninnentemperatur von 75–78°C und einer Übergangstemperatur von 52–72°C ein zweiphasiges Destillat ab:

Obere Phase:

750 g, bestehend aus 11,0% Aceton und 89,0% Cyclohexan.

Untere Phase:

119 g, bestehend aus 31,3% Aceton, 8,1% Cyclohexan, 53,0% Wasser und 7,7% Chlorwasserstoff.

Während der Destillation werden weitere 900 ml Cyclohexan zugegeben. Anschließend destilliert man das Wasser mit dem Cyclohexan azeotrop ab, und erhält als wäßriges Destillat 100 g, bestehend aus 3,6% Cyclohexan, 77,4% Wasser und 17,6% Chlorwasserstoff. Im Destillationsrückstand wird das ausgefallene O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid von Cyclohexan abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 90%, 150 g Produkt,

Schmelzpunkt: 148–150°C,

Elementaranalyse:

Ber. C 14,38, H 7,24, O 19,16, N 16,77, Cl 42,45%

GGF. C 14,4, H 7,3, O 19,2, N 17,0, Cl 42,3%.

Beispiel 2

Herstellung von O-Ethylhydroxylamin-Hydrochlorid (erfindungsgemäß)

202 g (2 Mol) Acetonoxim-O-ethylether werden wie in Beispiel 1 für Acetonoxim-O-methylether beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 89%, 173 g Produkt,
Schmelzpunkt: 110–113°C.

Beispiel 3

Herstellung von O-Methylhydroxylamin-Hydrochlorid, Hydrolyse mit Zusatzstoff (erfindungsgemäß)

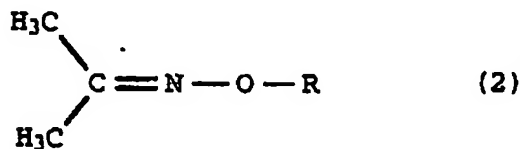
174 g (2 Mol) Acetonoxim-O-methylether, 296 g (3 Mol) konzentrierte Salzsäure und 593 g Hexan werden auf 65°C erhitzt. Unter den in Vorschrift 1 beschriebenen Destillationsbedingungen destilliert man bei einer Kolbeninnentemperatur von 64–65°C und einer Übergangstemperatur von 48–58°C ein Gemisch von Aceton, Hexan und Wasser ab bis kein Aceton mehr übergeht. Anschließend wird mit Hilfe von Hexan das restliche Wasser azeotrop abdestilliert. Das im Destillationsrückstand ausgefallene O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid wird von Hexan abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 80%, 113 g Produkt,
Schmelzpunkt: 148–151°C.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen der allgemeinen Formel 1,



in der R eine C₁–C₃-Alkylgruppe und X Halogen oder Hydrogensulfat bedeutet, durch Umsetzung der entsprechenden Acetonoximether der allgemeinen Formel 2



mit Wasser und einer Mineralsäure HX, dadurch gekennzeichnet, daß man den Ausgangsverbindungen einen inerten Stoff zusetzt und das bei der Umsetzung entstehende Aceton abdestilliert, ohne zusammen mit dem Aceton den Acetonoximether abzudestillieren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als inerten Zusatzstoff aliphatische C₃–C₁₂-Kohlenwasserstoffe, cycloaliphatische C₃–C₁₂-Kohlenwasserstoffe, unsubstituierte oder substituierte aromatische Kohlenwasserstoffe oder cyclische Ether verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem Temperaturbereich von 40–80°C durchführt und das Aceton gegebenenfalls im Vakuum abdestilliert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Wasser in einer Menge von einem 5 bis 100fachen molaren Überschuß bezogen auf den Acetonoximether verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mineralsäure HX in einer

Menge von einem 30–100%igen molaren Überschuß bezogen auf den Acetonoximether verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man nach dem Ende der Acetonabtrennung die Säure HX und Wasser zusammen mit dem Inertstoff azeotrop abdestilliert und das zurückbleibende O-substituierte Hydroxylamin als HX-Salz erhält.

7. Verfahren zur Herstellung von O-Methyl- oder O-Ethylhydroxylammoniumsalzen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Acetonoxim-O-methylether oder Acetonoxim-O-ethylether mit einer wäßrigen Mineralsäure HX und einem Inertstoff umsetzt, das bei der Reaktion entstehende Aceton zusammen mit dem Inertstoff und Wasser abdestilliert und Methoxyamin oder Ethoxyamin als Ammoniumsalz isoliert, indem man das restliche Wasser und die restliche Säure HX durch Azeotropdestillation mit dem Inertstoff entfernt und aus dem Rückstand der Destillation das Methoxammoniumsalz oder das Ethoxyammoniumsalz durch Filtration von dem Inertstoff abtrennt.